

症例報告

術後肺転移, 脳転移を来した乳腺間質肉腫の1例

佐藤陽子, 深光 岳¹⁾, 山本 滋, 永野浩昭, 濱野公一²⁾

山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学(外科学第二) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口県済生会下関総合病院 外科¹⁾ 下関市安岡町8-5-1 (〒759-6603)山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学(外科学第一)²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 乳腺, 間質肉腫

和文抄録

緒言

乳腺悪性腫瘍の中で稀な疾患である乳腺間質肉腫を経験したので報告する。

症例は68歳女性, 2年前より右乳房腫瘤を自覚していた。腫瘤の皮膚露出・自壊を認め, 当院を受診した。右乳房に径12cm大の腫瘤を認め, 針生検で乳腺間質肉腫と診断され, 右胸筋温存乳房切除術およびセンチネルリンパ節生検が施行された。センチネルリンパ節は転移陰性であった。

術後3ヵ月目に右肺転移巣が出現し術後6ヵ月目のCT検査で肺転移巣は増大していたが, 他に新規転移巣が認められないため, 肺転移巣に対して手術適応とした。腫瘍は右上葉, 下葉に軽度の直接浸潤が認められた。

右乳房切除術10ヵ月後, 左多発脳転移による右不全麻痺で救急搬送され, 全脳照射が施行された。一旦は脳転移巣の軽度縮小が認められ, 全身状態は改善した。その後, 緩和目的にて転院となり, 乳房切除後12ヵ月後に脳転移が増悪し, 脳ヘルニア, 悪液質により永眠された。

乳腺間質肉腫は稀な疾患であり, 手術術式, 術後・再発時の化学療法を含む治療が確立されていない疾患である。今回, 初回手術でリンパ節転移・遠隔転移は認められず, 術後経過観察とした症例であり, 術式, 術後治療等の文献的な考察を加え報告する。

乳腺間質性肉腫は乳腺悪性腫瘍の1%未満と報告される稀な疾患である^{1, 2)}。今回, 乳腺間質肉腫を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者: 68歳, 女性。

主訴: 右乳房腫瘤。

既往歴: 婦人科疾患の既往歴なし。高血圧で内服加療中。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 初診の2年前より右乳房の腫瘤を自覚していた。その後急速に腫瘤は増大し疼痛と腫瘤直上の皮膚からの滲出液も認めるようになった。

入院時現症: 右乳房全体を占める12×12cm大の腫瘤が認められた。弾性硬で胸壁との固定は認められなかった。腫瘤直上の皮膚は5×5cmにわたり自壊し潰瘍を形成していた。右腋窩に弾性硬の約1cm大のリンパ節を1個触知した。

入院時血液検査所見: WBC 10900 μ /L以外, 一般検査に所見は認められず, 腫瘍マーカーCEA, CA15-3は基準値内であった。

マンモグラフィ所見(図1): 右乳腺全体を占める分葉状で一部境界不明瞭な腫瘤性病変が認められ, カテゴリー4と診断された。

乳腺超音波検査所見(図2): 右下外側領域に乳腺

前方境界線の断裂を伴う、境界不明瞭、内部不均一な腫瘍が認められた。右腋窩に1～2 cmに腫大した数個のリンパ節が認められた。

胸腹部CT所見 (図3)：右乳房に7 cm径、内部壊死を伴う造影効果のある腫瘍が認められた。右腋窩に1～2 cmに腫大した数個のリンパ節が認められた。明らかな遠隔転移は認められなかった。

針生検所見 (図5)：異型を伴う紡錘形細胞の増殖、束状配列が認められ、広範囲の壊死が認められた。免疫染色はCK (-), S-100 (-), α -SMA (-), Desmin (-), CD34 (-), Vimentin (+), ER (-), PgR (-), HER2 (-), Ki-67 1%以下であり、上

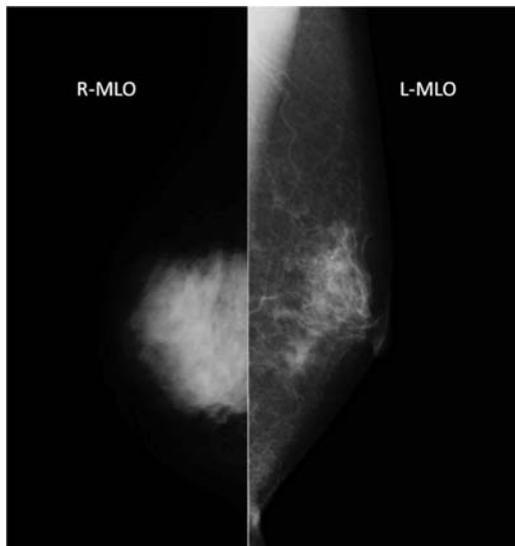


図1 マンモグラフィー所見
右乳房全体を占める分葉状、一部境界不明瞭な腫瘍性病変が認められ、カテゴリ4と診断された。

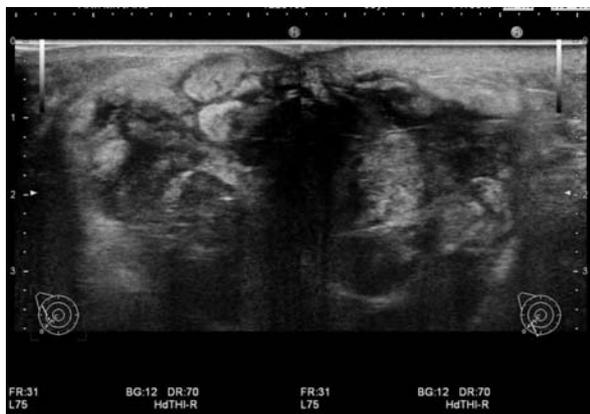


図2 乳腺超音波検査所見
右下外側領域に乳腺前方境界線断裂を伴う、境界不明瞭、内部不均一な腫瘍が認められた。右腋窩に1～2 cmに腫大した数個のリンパ節が認められた。

皮成分は認められなかった。以上により乳腺間質肉腫と診断された。

手術は胸筋温存乳房切除術およびセンチネルリンパ節生検を施行した。術中迅速病理組織検査でセンチネルリンパ節への転移は認められず、腋窩郭清は省略した。腫瘍と大胸筋との境界は明瞭で、肉眼的な大胸筋への浸潤は認められなかった。皮膚切除は腫瘍外周部位の可動性良好の部位で施行、約10 cm大の皮膚欠損を生じた。皮膚欠損部に対し、有茎広背筋皮弁術を追加した。

切除標本肉眼所見 (図4)：腫瘍の大きさは8×6 cm、境界明瞭で剖面は白色、弾性硬であった。

病理組織学的検査所見 (図5)：腫瘍は核異型の強い紡錘状の腫瘍細胞がびまん性に増殖していた。腺管の巻き込み、上皮成分は認められず、乳腺間質肉



図3 胸腹部CT所見
右乳房に7 cm径、内部壊死を伴う造影効果のある腫瘍が認められた。右腋窩に1～2 cmに腫大した数個のリンパ節が認められた。明らかな遠隔転移は認められなかった。

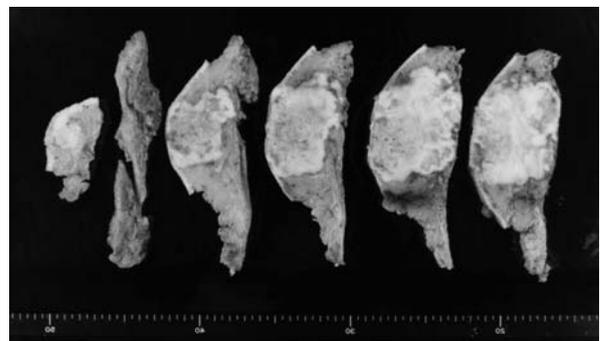


図4 摘出標本
8×6 cm大、境界明瞭、弾性硬、剖面は白色な充実性腫瘍が認められ断端陰性であった。

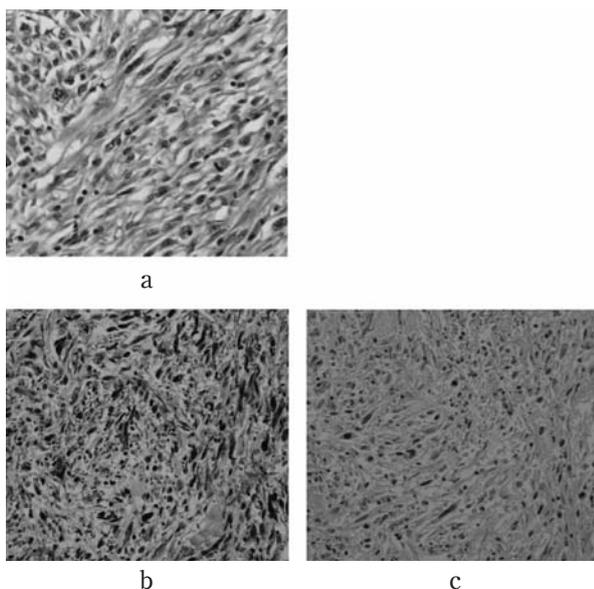


図5

a) 病理組織学的検査所見：腫瘍は核異型の強い紡錘状の腫瘍細胞がびまん性に増殖していた。腺管の巻き込み、上皮成分は認められず、乳腺間質肉腫の診断であった。MIB-1は20%、脈管浸潤は認められなかった。
b), c) 免疫組織所見：b) Vimentin陽性, c) CK陰性



図6 CT検査所見（術後6ヵ月）
右中葉に16mmの肺転移巣が認められた。

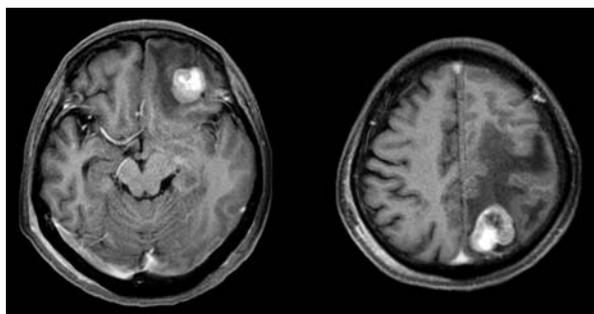


図7 造影MRI検査所見
左前頭葉と頭頂葉に造影効果を伴う脳転移巣が認められ、広範囲の浮腫を伴っていた。

腫の診断であった。MIB-1は20%、脈管浸潤は認められなかった。組織切片上、明らかな脈管内腫瘍塞栓は認められなかったが、広汎な壊死、出血巣が認められた。永久標本にてセンチネルリンパ節、切除標本断端に腫瘍細胞は認められなかった。

術後経過：経過良好で術後16日目に退院となった。

術後は経過観察しながら、早期に遠隔転移が出現する可能性もあり、3ヵ月ごとにCT検査が施行された。術後3ヵ月目のCT検査で右肺中葉に6mm大の結節影が認められ、肺転移が疑われた。その1ヵ月後のCT検査で9mm大へ増大、さらにその2ヵ月後のCT検査で16mm大へ増大した（図6）。他に新規転移巣が認められないため、肺部分切除術を施行した。腫瘍は1.8cm大で上葉と下葉に軽度の直接浸潤が認められた。同部位を含めるように肺部分切除術を施行した。病理組織学的検査所見では、異型の強い紡錘形細胞が束状配列をなし、乳腺間質肉腫の転移と矛盾しない所見であった。CD31は陰性、MIB-1は40-50%であり、原発巣と比較し異型度が増悪していた。

右乳房切除術10ヵ月後、右不全麻痺で救急搬送され、頭部MRI検査にて左前頭葉と頭頂後頭葉に脳転移が認められた（図7）。全脳照射が施行され、転移巣は軽度の縮小が認められた。リハビリが施行され、麻痺症状は改善した。乳房切除12ヵ月後に脳転移巣が増大し脳ヘルニア症状が悪化、全身状態が不良となり永眠された。

考 察

乳腺間質肉腫は乳癌取り扱い規約第17版において乳腺に特有な軟部肉腫で悪性葉状腫瘍の上皮成分がないものと定義されている。乳腺間質肉腫は乳腺原発悪性腫瘍の1%未満¹⁾、全肉腫の5%未満と報告されており、稀な疾患である^{1, 3-5)}。

術前診断は、特徴的な画像所見の報告^{6, 7)}はなく、確定診断は生検でなされる。しかし正確な術前診断は容易ではなく術前に間質肉腫と診断される割合は10%程度と報告されている。組織学的には乳腺に特有な軟部肉腫で悪性葉状腫瘍の上皮成分がないものである。紡錘形細胞からなり、線維肉腫様の形態を示すことが多いが、悪性葉状腫瘍と同様に様々な間葉系細胞への分化を示し、悪性線維性組織球腫、軟

骨肉腫、骨肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫などの組織形態をとることもあると報告されている⁸⁾。

治療は外科的切除が第一選択であり、これまでの報告の多くは乳房切除術が行われている⁹⁻¹¹⁾。局所再発や皮膚転移の可能性から主要組織に健常組織を十分につけた広範囲切除と乳房切除術を比較したいくつかの報告では、広範囲切除と乳房切除術では全生存期間には差が無かったとの報告がある^{3, 12, 13)}。

一方、乳房温存術に関しては、完全に外科的切除可能であれば、局所再発率が低いことから、断端確保可能な腫瘍径3 cm以下の症例では、乳房温存手術の選択を検討すべきとの報告がある^{3, 9)}。

病巣部の断端確保を含めた外科的切除範囲についてであるが、切除範囲が1 cm未満では局所再発率は13%、1 cm以上で0%と報告がある^{14, 15)}。血管肉腫では3 cm以上、その他の肉腫については1 cm以上の断端確保が外科的完全切除を得られるとされている¹⁶⁾。

術式の選択において、乳房切断術群と乳房温存術の5年無病生存期間と全生存期間比較した報告²⁾では、乳房切断術が乳房温存術に比べ有意に予後良好であったとされる。同報告において、他の予後因子としては腫瘍の大きさ、リンパ節転移の有無、局所再発が重要な因子と報告されている。腫瘍サイズにおいては5 cmを境に予後不良となる報告¹²⁾もあるが、一定の見解を得ていない。これらの報告から、リンパ節転移の可能性がなく腫瘍サイズが小さい場合、断端確保した腫瘍完全切除 (R0) が考えられるもっとも重要な因子規定因子と思われる。

腋窩リンパ節郭清については転移の頻度が5%前後と低く¹⁷⁾、リンパ節転移陽性例では、全例他臓器転移を合併しており、初発時に乳房のみの病変であれば腋窩リンパ節転移の可能性は低いと報告されている¹⁸⁾。腋窩リンパ節郭清やサンプリングの必要性は多くの報告で推奨されていない。そのため、術前に腋窩リンパ節転移の可能性が低い場合は、腋窩リンパ節郭清は必要ないと思われる。

術後放射線療法については、有効であるという報告^{3, 10, 19, 20)}と有効でない²¹⁻²³⁾という報告があり有効性については確立されていない。またこれらの報告ではどのような放射線治療が施行されたのか不明である。

術後補助化学療法については、確立された治療はなく、明らかに奏効したという報告はごく少数である^{11, 24)}。軟部腫瘍に準じた化学療法が一般的に選択されているのが現状である¹⁰⁾。

乳腺間質肉腫の術後サーベイランスについても、明らかに記載されていない。

予後は5年生存率48~60%と比較的良好であるが、遠隔転移を認める症例ではきわめて不良である。露木らの報告⁹⁾や再発症例の半数が2年目まで再発、その後再発率が減少する傾向があるとの報告^{10, 22, 23)}から、特に術後2年間は数ヶ月ごとの定期的な画像検査による再発・転移のサーベイランスが必要と思われる。

遠隔転移・再発形式は血行性転移で肺転移がもっとも多く、次いで肝・骨・脳・対側乳腺とされている。小腸・卵巣等に再発することもあり、幅広い臓器への転移、急速な発育進行例も報告されている^{7, 9, 18, 21, 25)}。

再発症例に対する治療では、積極的な遠隔転移巣切除による長期生存の報告²⁶⁾がある。

化学療法について、シクロフォスファミド²⁴⁾、バゾパニブ²⁷⁾、ドキソルビシン、イフォスミド¹¹⁾が奏効したとの報告があるが、確立されたものはないのが現状である。

2010年ごろより軟部肉腫に対する臨床試験で2nd, 3rdラインでのエリブリン治療例で生存率向上が認められた報告¹⁰⁾があり、2016年に本邦においてエリブリンが悪性軟部腫瘍に対し承認が得られている。今後、乳腺肉腫に対してのエリブリン使用例が蓄積されると思われ、有効な治療方法となる可能性がある^{28, 29)}。

本症例においては、術前の画像検査では遠隔転移の所見なく、手術時のセンチネルリンパ節生検が陰性であったこと、術後補助化学療法が確立されたものがないことから、術後補助化学療法は施行されなかった。しかし皮膚に露出を認めるような径5 cmを越える大きな原発巣であり、術後の病理組織学的検査所見で脈管浸潤は認められなかったが、腫瘍内部は広汎な壊死を伴い血管構造が破綻していた。そのため早期の血行性の遠隔転移出現の可能性も予想され、術後補助化学療法を考慮しても良かったかも知れない。

結 語

乳腺間質肉腫の1例を経験したので文献的考察を加え報告した。本疾患では現時点で外科的完全切除が最も有効な治療法とされており、術後補助化学療法は確立されていない。術式、補助療法について、今後症例を重ねて検討する必要がある。

稿を終えるにあたり、ご指導ご尽力頂いた江本外科胃腸科医院 江本健太郎先生、山口県済生会下関総合病院病理診断科 奥田信一郎先生に深謝致します。

引用文献

- 1) O' Donnell ME, McCavert M, Carson J, et al. Non-epithelial malignancies and metastatic tumours of the breast. *Ulster Med J* 2009 ; 78 : 105-112.
- 2) Wang F, Jia Y, Tong Z, et al. Comparison of the clinical and prognostic features of primary breast sarcomas and malignant phyllodes tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 146-152.
- 3) McGowan TS, Cummings BJ, O' Sullivan B, et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastasis at presentation. *Int J Radiation Oncology* 2000 ; 46 : 383-390.
- 4) Arora TK, Terracina KP, Soong J, et al. Primary and secondary angiosarcoma of the breast. *Gland Surg* 2014 ; 3 : 28-34.
- 5) Szajewski M, Kruszewski WJ, Ciesielski M, et al. Primary osteosarcoma of the breast : a case report. *Oncol Lett* 2014 ; 7 : 1962-1964.
- 6) Wienbeck S, Meyer HJ, Heizoq A, et al. Imaging findings of primary breast sarcoma : Results of a first multicenter study. *Eur J Radiol* 2017 ; 88 : 1-7.
- 7) 亀水 忠, 笠原善郎, 三井 毅, 他. 急速増大した乳腺間質肉腫の1例. *日臨外会誌* 2001 ; 62 : 1629-1633.
- 8) 後藤直大, 高尾信太郎, 裏川公章, 他. 術後早期に再発した乳腺間質肉腫の1再手術例. *日臨外会誌* 2002 ; 63 : 1875-1878.
- 9) 露木 茂, 筒井理仁, 島袋 隆, 他. 乳腺間質肉腫の1例と本邦報告101例の再発に関する検討. *日臨外会誌* 2004 ; 65 : 2863-2867.
- 10) Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S, et al. Breast sarcomas : Current and future perspectives. *The Breast* 2011 ; 20 : 199-204.
- 11) Sueta A, Yamamoto Y, Inoue K, et al. Stromal sarcoma of the breast with lung metastasis showing a clinical complete response to doxorubicin plus ifosfamide treatment : report of a case. *Surg Today* 2011 ; 41 : 1145-1149.
- 12) Fields RC, Aft RL, Gillanders WE, et al. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg* 2008 ; 196 : 559-561.
- 13) Pasta V, Monti M, Cialni M, et al. Primitive sarcoma of the breast : new insight on the proper surgical management. *J Exp Clin Cancer Res* 2015 ; 34 : 72.
- 14) Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR, et al. Why do patients with low grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 3550-3560.
- 15) Lan Y, Zhu J, Liu J, et al. Periductal stromal sarcoma of the breast : A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014 ; 8 : 1181-1183.
- 16) Rizzi A, Soreqaroli A, Zambellic C, et al. Primary osteosarcoma of the breast : a case report. *Case Rep Oncol Med*. 2013 ; 858705 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/858705> (参照 2017/02/03)
- 17) 京田茂也, 武山 浩, 福永眞治, 他. 乳腺間質肉腫の1例. *乳癌の臨床* 2009 ; 24 : 651-665.
- 18) 所知加子, 藤沢 順, 清水哲也, 他. 急速に増大した乳腺間質肉腫の1例と本邦報告例の追跡調査後の集計結果. *乳癌の臨床* 2001 ; 16 : 647-653.
- 19) Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ, et al. Primary soft tissue sarcomas of the breast : Local- regional control with post-operative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 671-375.
- 20) Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, et al.

- Prognostic factors in primary breast sarcomas : a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2583-2588.
- 21) 齊藤光徳, 青野哲也, 岡田洋次郎, 他. 急速に発育進行した巨大乳腺間質肉腫の1例. *日臨外会誌* 2008 ; 69 : 3079-3083.
- 22) Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast : A retrospective study. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 2715-2721.
- 23) Grenier J, Delbaldo C, Zelek L, et al. Phyllodes tumors and breast sarcomas : a review. *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 1197-1207.
- 24) 藤田正弘, 朝倉靖夫, 田村英嗣, 他. 乳腺再発性間質肉腫に化学療法の奏効した1例. *函館医誌* 1987 ; 11 : 97-100.
- 25) 廣方玄太郎, 阿部厚憲, 水上達三, 他. 腸重積を発症した乳腺間質肉腫小腸転移の1例. *日臨外会誌* 2013 ; 74 : 947-951.
- 26) 高浜佑己子, 宮本幸雄, 井上 暁, 他. 積極的な遠隔転移巣切除により長期生存した乳腺間質肉腫の1例. *日臨外会誌* 2011 ; 72 : 2801-2805.
- 27) 石山智敏, 刑部光正, 他. Pazopanibが奏功した転移性乳腺肉腫の1症例. *乳癌の臨床* 2015 ; 30 : 149-153.
- 28) Schöffski P, Chawia S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma : A randomized, open-label, multicenter, phase 3 trial. *The Lancet* 2016 ; 387 : 1629-1637.
- 29) Kawai A, Araki N, Naito Y, et al. Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2017 ; 47 : 137-144.

A Case of Stromal Sarcoma of the Breast, Which Result in Lung Metastasis and Brain Metastasis after Surgery

Youko SATOU, Gaku FUKAMITU¹⁾,
Shigeru YAMAMOTO, Hiroaki NAGANO and
Kimikazu HAMANO²⁾

Department of Gastroenterological, Breast and Endocrine Surgery (Surgery II), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan
1) Division of Surgery, Yamaguchi-ken Saiseikai Shimonoseki General Hospital, 8-5-1 Yasuokacyou, Shimonoseki, Yamaguchi 759-6603, Japan
2) Department of Surgery and Clinical Science (Surgery I), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

A 68-year-old woman was referred to our hospital with a hard 12 × 12cm mass of the right breast. The upper skin at the surface of the mass was necrotized and an ulcer had formed. Stromal sarcoma of the breast was diagnosed from a core needle biopsy. Right mastectomy proceeded and analysis of a sentinel lymph node biopsy found no metastasis. The final histopathological diagnosis of the tumor was also stromal sarcoma. Three months after the primary surgery, a distant metastasis identified in the right middle lobe of the lung gradually increased, but new lesions were not found. The lung metastasis was treated by partial pneumonectomy. Thereafter, multiple brain metastases were discovered and treated with whole brain radiation therapy. The patient died 12 months after the primary surgery due to herniation secondary to brain metastasis.